

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1918

THÈSE

N°

96

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marcel BERGIS

Ex-interne de l'Hôpital de Versailles
Médecin aide-major aux armées

La sérothérapie de la Fièvre typhoïde

PAR LE

SÉRUM DE RODET

Président : M. CHAUFFARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine, 15

1918

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1918

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Marcel BERGIS

Ex-interne de l'Hôpital de Versailles
Médecin aide-major aux Armées

La sérothérapie de la Fièvre typhoïde

PAR LE

SÉRUM DE RODET

Président : M. CHAUFFARD, professeur



PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1918

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN: M. ROGER
ASSESEUR: G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
	TEISSIER
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N.
Anatomie topographique	AUGUSTE BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Bactériologie	BEZANÇON
	GILBERT
	DEBOVE
Clinique médicale	CHAUFFARD
	WIDAL
	HUTINEL
Maladies des enfants	DUPRÉ
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	N.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PIERRE MARIE
Clinique des maladies du système nerveux	DELBET
	QUENU
Clinique chirurgicale	HARTMANN
	N.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUVIERE
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	SCHWARTZ (A.)
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SICARD
BRUMPT	LABBE (H.)	MULON	TANON
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	TERRIEN
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	VILLARET
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	ZIMMERN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	
GOUGEROT	LEQUEUX	RIBIERRE	
GREGOIRE	LEREBOULLET	RICHAUD	
GUENIOT	LERI	ROUSSY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage de ma profonde
reconnaissance et de mon affec-
tion.*

A MON FRÈRE LE CAPITAINE BERGIS

Du 272^e d'infanterie
Capitaine d'Etat-major

*Dont l'exemple et les conseils
furent pour moi une sauvegarde
au cours de ces quatre années de
guerre.*

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE LE DOCTEUR GUIRAUD

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Toulouse

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RODET de Lyon

Professeur de microbiologie à la Faculté de Montpellier

Qui eut l'obligeance de nous accueillir dans son laboratoire de Lyon au cours d'une de nos permissions et qui voulut bien nous faire part des résultats de ses expériences et de ses travaux à la valeur desquels nous devons rendre un juste hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RÉMOND

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Toulouse
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui fut le plus bienveillant des maîtres lorsque nous eûmes le privilège d'être externe dans son service au cours de nos premières années d'études et qui nous donna l'idée de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAURENT

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Médecin à l'hôpital de Versailles

*Qui voulut bien s'intéresser à
notre travail et qui nous témoigna
toujours une extrême bienveil-
lance.*

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE VERSAILLES

A MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR AVIRAGNET

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR VOIVENEL

Ancien chef de clinique à la Faculté de Toulouse
Médecin-major au 211^e régiment d'infanterie
Chevalier de la Légion d'honneur

A LA MÉMOIRE DE MON CAMARADE DE LA SALLE DE GARDE

JEAN MANDONNET

Tué à l'ennemi.

A MES AMIS DE LA SALLE DE GARDE
DE L'HOPITAL DE VERSAILLES

A MES CAMARADES DE RÉGIMENT

*Avec qui nous avons vécu les
dures heures de la guerre.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUFFARD

Professeur de clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris
Officier de Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous fit l'honneur de pré-
sider cette thèse.*

La Sérothérapie de la fièvre typhoïde

par le sérum de Rodet

Jusqu'à ces dernières années le traitement de la fièvre typhoïde a été exclusivement un traitement symptomatique, mais depuis les récents travaux bactériologiques une orientation nouvelle a été imprimée par les auteurs vers un traitement à la fois étiologique et spécifique.

Les traitements spécifiques sont de deux ordres : les vaccins et les sérums, les vaccins étant plus spécialement désignés pour l'usage prophylactique, les sérums pour l'action curative.

En ce qui concerne la fièvre typhoïde on peut dire que la vaccination préventive, après avoir fait ses preuves à l'étranger (troupes coloniales anglaises), a vivement attiré l'attention en France grâce à l'initiative du professeur Vincent et a été largement couronnée de succès : nous avons eu l'occasion, nous-même, de l'utiliser au début de la campagne actuelle sur près de mille soldats dont l'immunité se maintient depuis lors, tandis que de nombreux cas avaient

apparu dans certains corps voisins non encore vaccinés.

Mais la vaccination antityphoïdique n'ayant pas reçu un accueil favorable de la part de la population civile qui se montre sceptique où nettement hostile le traitement spécifique conserve ici toute son importance.

L'efficacité du vaccin comme préventif a suggéré de divers côtés l'idée de l'employer comme remède comme arme thérapeutique : de là la vaccinothérapie.

Les résultats sont très inconstants et les auteurs reconnaissent qu'ils ne peuvent être comparés à ceux d'un sérum. M. Netter pense qu'il faut manier le vaccin avec prudence dans les formes typhoïdes graves. Rieux et Louis Combe ont traité 16 cas de fièvre typhoïde par des vaccins bacillaires : ils ont obtenu : résultat favorable dans un cas.

Dans 2 cas résultat moins favorable.

Les 13 autres cas n'ont pas été influencés et 2 décès (*Société méd. des Hôp. de Paris*, 28 novembre 1913).

M. Vincent, au sujet de la vaccinothérapie, s'exprime ainsi : « Il est bien évident, que cette méthode thérapeutique n'offre pas l'efficacité ni la sécurité que donnerait la sérothérapie rationnelle » (*Gazette des Hôpitaux*, 21 octobre 1913).

Or, à l'heure qu'il est on peut dire que cette sérothérapie rationnelle existe grâce aux travaux de M. Rodet et j'estime qu'elle a fait ses preuves.

II

Des objections purement théoriques ont été élevées, dues principalement aux idées de l'école de Pfeiffer paraissant ruiner *a priori* l'utilisation d'un sérum antityphique quelconque. Pour elle, l'opposition est formelle entre les sérums bactéricides et les sérums antitoxiques, ces derniers seuls étant utilisables dans la pratique à l'instar de la sérothérapie antidiphthérique qui neutralise la toxine diphthérique.

Or les microbes pathogènes se distinguent en deux groupes radicalement différents au point de vue de la qualité de leur poison : les toxines proprement dites sont l'apanage d'un petit nombre de bactéries ; les autres microbes et le bacille typhique en particulier n'élaborent pas de toxine vraie, mais une endotoxine fixée sur la cellule bactérienne.

Les endotoxines ne diffusent pas pendant la vie du microbe et ne peuvent être livrées au milieu ambiant que par la bactériolyse ; de plus, par sa nature, un tel poison est hors d'état de provoquer dans l'organisme la formation d'un contre-poison : il n'y a pas d'antitoxine pour les endotoxines ; l'espoir d'une propriété antitoxique du sérum antityphique est donc chimérique ; bien mieux : un tel poison pourra favo-

riser l'intoxication en mettant en liberté l'entotoxine par son action bactériolytique.

Or, dans la fièvre typhoïde les deux éléments de toute maladie infectieuse se trouvent à un haut degré; l'infection est intense, véritable septicémie, l'intoxication plus ou moins accusée et de nature complexe comprenant des poisons à action générale et des poisons à action locale; peut-on attendre d'un sérum une action sur l'un et l'autre élément? C'est au professeur Rodet que revient le mérite d'avoir démontré qu'on peut obtenir un sérum doué d'une double action antitoxique et antinfectieuse. — En ce qui concerne la nature du poison typhique M. Rodet a démontré avec Laggrifoul (1) que le bacille d'Eberth est doué vraiment d'une toxine diffusible et que si cette toxine n'est pas assimilable aux toxines tétanique et diphtérique elle n'en diffère pas aussi fondamentalement que l'implique le terme d'endotoxine. La toxicité du corps bacillaire est d'ailleurs complexe, due pour une part à la toxine elle-même, dont ils restent chargés, tout en la versant dans le milieu ambiant, et pour une part à un ou plusieurs autres produits faisant réellement partie intégrante des cellules bactériennes.

Actuellement la plupart des auteurs (Chantemesse, Kraus, Besredka, Aronson et quelques autres) admettent l'existence de la toxine soluble du bacille d'Eberth et admettent la possibilité d'obtenir un

1. Rodet et Laggrifoul, *la Toxine soluble du bacille d'Eberth* (Archives de méd. expér. et d'anal. patholog., juillet 1904).

sérum capable de neutraliser, au moins en partie le poison typhique et de combattre l'intoxication typhique; quel qu'en soit le mécanisme c'est l'essentiel au point de vue pratique.

Quant à la crainte de voir la bactériolyse favoriser l'intoxication, ce risque n'a jamais été démontré. Pfeiffer et Bessau (1) ont dû reconnaître que cette crainte était basée sur des raisons théoriques et qu'elle devait être abandonnée ou fortement atténuée, admettant que la bactériolyse est au contraire un élément de défense contre l'intoxication elle-même.

Mais une antitoxine si active soit-elle ne répare pas les désordres anatomiques ou fonctionnels produits par la toxine; elle se borne à les prévenir: bien mieux, pour neutraliser une toxine présente dans l'organisme il faut que l'antitoxine l'y rencontre à l'état libre dans les humeurs: elle ne l'atteint plus lorsqu'elle est déjà incorporée, pour ainsi dire assimilée par les éléments anatomiques; il faut donc arriver à temps. Parfois, comme dans la diphtérie le médecin est averti de bonne heure par les symptômes extérieurs, conditions excellentes pour l'efficacité du sérum. Dans la fièvre typhoïde il y a lieu d'espérer que l'établissement graduel des symptômes et des phénomènes d'intoxication permettront de donner le sérum assez tôt pour que son action

1. Pfeiffer et Bessau, *Über die Grundlagen einer serumtherapie des typhus abdominalis* (Münchener medicinische Wochenschrift, 27 août 1912).

puisse s'exercer, mais il est à prévoir que l'emploi tardif du sérum sera inefficace : c'est d'ailleurs à l'expérience à se prononcer.

En résumé on peut espérer obtenir un sérum doué d'une double qualité : antiinfectieuse et antitoxique et il y a lieu d'accentuer autant que possible cette dernière propriété.

III

PRÉPARATION DU SÉRUM DE RODET

Le sérum de Rodet tire sa valeur thérapeutique de sa méthode de préparation : la technique en est spéciale et diffère totalement de celle des autres sérums. En effet, M. Rodet a démontré (*Bulletin de l'Académie de Médecine* du 25 juillet 1916) que le sérum d'un animal immunisé peut être doué à un haut degré de propriétés spécifiques à l'égard du bacille d'Eberth et cependant, sans valeur thérapeutique, sinon nuisible; après une série de tâtonnements il a été amené progressivement à grouper, pour la préparation et l'entretien des chevaux fournisseurs de sérum, une série de conditions, *toutes indispensables* pour le résultat cherché. Ce ne sont pas seulement le choix de la matière immunisante et la voie d'introduction qui ont une importance primordiale mais encore divers détails constituant pour ainsi dire le dosage de l'immunisation.

Après une étude expérimentale de longue haleine voici la technique définitivement adoptée :

1^o *Préparation de la matière immunisante.* — Comme matière immunisante, M. Rodet rejette l'em-

ploi des bacilles morts ou vivants cultivés sur milieux solides : il emploie des cultures en bouillon à 20 0/00 de peptone faites dans les conditions propres à assurer un fort rendement en toxine. Pour cela il additionne les bouillons de culture d'une matière pulvérulente spéciale : *la sciure de bois commune*. La culture est faite dans de petits matras Pasteur à large surface d'aération avec au fond du ballon une couche de sciure de bois d'un demi-centimètre de hauteur.

Les cultures sont ainsi privées par ce procédé spécial de filtration de la plus grande partie des bacilles. D'autres corps pulvérulents inorganiques ont été essayés ; mais de tous les corps expérimentés la sciure de bois est la plus favorable à un fort rendement en toxines.

Les bacilles, d'ailleurs, ne sont utiles que comme vecteurs de toxine dissoute ; en tant que composé complexe ils sont inutiles et nuisibles ; mal tolérés, ils gênent l'immunisation.

Les cultures ainsi obtenues presque entièrement réduites aux principes solubles, sont assez toxiques pour tuer le cobaye, en injection intraveineuse en moins de vingt-quatre heures à la dose de 2 centimètres cubes environ (pour un sujet de 400 gr.).

2° *Immunisation des chevaux*. — La voie d'introduction est uniquement la voie intraveineuse : Dans une première phase de préparation, le cheval reçoit dans les veines des doses progressivement croissantes de ce produit à intervalles rapprochés, d'abord

trois à quatre jours, puis à intervalles plus espacés pour de plus fortes doses : quatorze à quinze jours. La dose de toxine injectée ne dépasse jamais de 20 à 25 centimètres cubes.

A partir d'un certain optimum réalisé en quatre ou cinq mois, il y a inconvénient à prolonger l'imprégnation du sujet par des quantités toujours croissantes ou même par des doses fortes soutenues. Maintes fois dans ces conditions, M. Rodet avait vu fléchir la tolérance des animaux, parfois d'une façon définitive ; et toujours la progression maintenue, même en l'absence de phénomènes d'intolérance de la part du sujet, a amené à un moment donné une baisse de la valeur du sérum.

Cet écueil est évité par la technique suivante : après chaque saignée, le traitement est repris par une dose *réduite* : ainsi un cheval ayant reçu comme injections finales de bonne immunisation à intervalles de quinze jours : 25 centimètres cubes de toxine, ne recevra pas après la saignée et comme reprise d'immunisation 25, 28, 30, 35 centimètres cubes de toxine. Il faut revenir en arrière à des doses réduites et reprendre les injections à 14, puis 18, puis 20 et 25 centimètres cubes sans jamais dépasser ; ces séries d'injections à reprises constituent la *ration d'entretien pour la bonne immunisation* et l'obtention d'un sérum *constamment efficace et de même activité*. La saignée est pratiquée seize ou dix-sept jours après la dernière injection.

Par cette méthode et par elle seulement, M. Rodet

a pu faire produire à un cheval d'une façon prolongée un sérum de valeur constante.

Les résultats, tant, des épreuves de laboratoire (détermination des propriétés antitoxiques, bactéricide opsonique) que de l'application thérapeutique, confirment la valeur très particulière de cette méthode et permettent d'affirmer maintenant qu'elle est susceptible de procurer un sérum de valeur uniforme.

Comme nous le voyons, par conséquent, le mode de préparation de son sérum par M. Rodet, constitue une méthode tout à fait spéciale et originale.

Chaque détail de cette méthode est capital : non seulement la voie d'introduction et le choix de la matière immunisante, mais encore le réglage des doses et des intervalles d'injection.

Avec une autre méthode d'immunisation, on obtiendrait aisément un sérum très agglutinant mais dénué de pouvoir antitoxique dans les essais sur l'animal, et, au point de vue thérapeutique inefficace sinon dangereux. La valeur curative du sérum n'a aucun rapport avec son pouvoir agglutinatif.

Ainsi en administrant aux chevaux surtout des produits solubles par la méthode ci-dessus décrite (toxine dissoute et fort peu de bacilles), on voit le sérum accroître son pouvoir antitoxique et sa valeur curative tout en baissant beaucoup dans son pouvoir agglutinatif.

On a objecté : les effets obtenus avec ce sérum dans la fièvre typhoïde sont-ils vraiment spécifiques ? N'obtiendrait-on pas la même chose avec un sérum

de cheval quelconque ? La réponse est dans les faits suivants : Avant que la méthode de préparation fût réglée comme elle l'est maintenant, M. Rodet a obtenu des échantillons de sérum de valeur inégale ; les résultats thérapeutiques ont toujours été en rapport avec la qualité du sérum employé : tels sérums ne donnaient pas les résultats obtenus par tels autres.

De même, le sérum un peu vieilli (plus de deux mois) donne des résultats moins bons que dans les premières semaines de sa préparation.

La spécificité du sérum est encore soulignée par son action nulle sur les paratyphoïdes. Il constitue même dans une certaine mesure une pierre de touche du diagnostic : sa spécificité va jusqu'à distinguer entre les fièvres typhoïdes éberthiennes et les infections à paratyphiques. C'est pourquoi M. Rodet prépare depuis peu un sérum antiparatyphique.

IV

CONTROLE EXPÉRIMENTAL DU SÉRUM DE RODET

Pour juger de la valeur du sérum, le professeur Rodet l'a soumis à une épreuve beaucoup plus sévère que l'épreuve classique consistant à titrer la valeur d'un sérum par la dose nécessaire pour protéger le cobaye contre l'action d'un nombre déterminé de doses mortelles de bacilles injectés dans la cavité péritonéale : cette épreuve est insuffisante et sans signification pour la valeur thérapeutique du sérum ; autre chose est en effet la péritonite éberthienne expérimentale du cobaye, autre chose l'infection générale qui caractérise la fièvre typhoïde ; de ce qu'un sérum est capable d'empêcher la pullulation des bacilles dans une cavité séreuse on ne peut légitimement conclure qu'il saura combattre les effets des bacilles disséminés dans l'intimité des organes. Ce qu'on mesure ainsi c'est le pouvoir agglutinant, et ainsi que nous l'avons déjà exposé plus haut le pouvoir agglutinatif n'est nullement en rapport avec sa valeur curative.

L'épreuve adoptée ici par l'auteur, consiste à

injecter le sérum sous la peau du cobaye, puis quelques heures après ou le lendemain, à injecter dans les veines de l'animal une dose plus que mortelle de bacilles vivants, dose capable de provoquer la mort de témoins en vingt-quatre heures au plus. Ce mode d'infection diffère profondément de l'infection expérimentale par le péritoine ; c'est une septicémie d'emblée qui est ainsi réalisée nécessitant que le sérum soit doué pour la combattre d'un pouvoir antisepticémique. C'est également une intoxication brutale déterminée par l'introduction dans la circulation d'une dose massive de bacilles ; pour prémunir le cobaye, dans ces conditions le sérum doit être antitoxique dans le sens large du mot ; en effet, on peut indifféremment dans cette épreuve remplacer les cultures vivantes par des cultures chauffées ; le sérum protège aussi le cobaye contre les bacilles morts, donc contre l'intoxication.

I. Nous reproduisons, plus loin, un tableau schématisant l'épreuve à laquelle est soumis le sérum pour témoigner de son efficacité :

Prenons une série de cobayes auxquels nous injectons des doses croissantes de cultures de bacilles vivants (doses que nous graduerons pour la facilité de la compréhension de 1 à 5). Nous voyons à la dose 1 l'animal survivre sans maladie, à la dose 2 l'animal est malade mais la survie a lieu. A partir de la dose 3 le cobaye meurt en moins de vingt-quatre heures de septicémie généralisée.

Prenons maintenant deux échantillons de sérum

obtenus par l'immunisation de deux chevaux différents : sérum S. et sérum P. : Nous voyons les cobayes ayant reçu sous la peau 0 cmc. 3 de sérum S. ou de sérum P. résister à des doses mortelles (doses 4 et 5 de l'échelle) de cultures de bacilles vivants, alors que les témoins meurent en quelques heures.

COBAYES N'AYANT PAS REÇU DE SÉRUM			COBAYES ayant reçu la veille	
Doses Ech. de 1 à 5	Epreuve prélimi- naire des doses	Témoins	0 ^{cc} 3 de sérum S	0 ^{cc} 3 de sérum P
5	Mort en moins de 24 heures.	Mort en moins de 24 heures.	Survie. Survie.	Survie. Survie.
4	Mort en moins de 24 heures.	Mort en moins de 24 heures.	Survie. Survie.	Survie. Survie.
3	Mort en moins de 24 heures.			
2	Malade (survie)			
1	— (survie)			

II. Par mélange avec la toxine dans la proportion de 1 / 10 ou 1 / 20 le sérum protège l'animal contre la dose plus que mortelle d'une culture de bacilles vivants.

MODE D'EMPLOI ET DOSES THÉRAPEUTIQUES DU SÉRUM DE RODET

Le sérum est administré en injections sous-cutanées : la dose pour la première injection doit être relativement forte : 15 à 20 centimètres cubes. Cette dose peut être réduite à 10 centimètres cubes en cas de traitement très précoce (5^e ou 8^e jour), ou si les symptômes sont bénins ; cette dose initiale peut être répétée mais le plus souvent on peut se contenter de doses décroissantes ; quelquefois même une seule injection suffit à amorcer la défervescence.

Pour avoir toute son efficacité la sérothérapie doit être précoce : avant le dixième jour ou mieux dans le premier septenaire. Pratiquement on peut objecter que la nécessité de l'emploi précoce limite l'utilité de la sérothérapie : il est vrai ; mais il est de même de toute sérothérapie, et, d'ailleurs dix jours ne constituent-ils pas un délai suffisant pour l'établissement d'un diagnostic au moins de probabilité et par suite pour une utilisation suffisamment large de la méthode.

M. Rodet préconise la méthode suivante : Une première injection (15 cmc) doit être pratiquée le plus

tôt possible dès que le diagnostic est posé ou seulement probable. Les injections suivantes sont faites à intervalles d'au moins quarante-huit heures ; on s'en abstient si la courbe thermique s'est un peu abaissée et tant que la défervescence progresse : on pratique au contraire une deuxième injection, soit quarante-huit heures après la précédente, soit plus tard si la température ne s'est pas abaissée, ou si après avoir fléchi elle se relève ou s'attarde ; la dose pour cette deuxième injection est de 10 centimètres cubes.

Même règle pour une troisième injection de 5 centimètres cubes.

Dans certains cas rares, il peut être utile de pratiquer une quatrième injection suivant la même règle à la dose de 5 centimètres cubes.

En formule générale, éviter de provoquer une injection dans la phase de défervescence pratiquée par la précédente mais la pratiquer si quarante-huit heures après la précédente la température est stationnaire ou plus tard, si après avoir fléchi elle remonte.

En un mot, il est préférable de ne pas faire d'injection pendant une phase décroissante de la courbe, mais au contraire de la faire pendant une phase ascendante.

Le traitement se trouve ainsi mesuré suivant les effets mêmes qu'il détermine.

Dans les premiers essais on pratiquait trois injections à doses décroissantes (de 15, 10 et 5 cm. c.) à

intervalle constant de quarante-huit heures : *c'est le traitement systématique* ; actuellement M. Rodet, M. Rémond et M. Etienne préfèrent le mode d'emploi indiqué ci-dessus et adapter ainsi le traitement aux besoins de chaque malade, en réglant les intervalles des injections et le nombre sur des effets obtenus. De la sorte le nombre des injections varie suivant les cas : rarement plus de trois, il se réduit assez souvent à deux, quelquefois à une seule injection. « Cette règle est fondamentale, dit M. Rodet. Depuis qu'à Lyon elle est appliquée rigoureusement l'ensemble des résultats est meilleur qu'autrefois ». On observe parfois des accidents sériques banaux (éruptions, arthralgies) qui peuvent survenir huit à quinze jours après la première injection. Ces accidents sont toujours bénins et fugaces. En cas de recrudescence ou de rechute on pourra être amené à pratiquer une nouvelle injection de 5 à 15 centimètres cubes suivant que l'intervalle écoulé depuis la précédente n'est que de peu de jours ou plus long. Dans ce cas il sera prudent de procéder à la cure de désanaphylactisation suivant la méthode de Besredka. Les accidents anaphylactiques sont d'ailleurs peu à craindre avec la voie sous-cutanée.

Les injections intraveineuses peu conseillées pour le traitement initial, doivent être rigoureusement proscrites pour une reprise du traitement.

RÉSULTATS OBTENUS PAR LE SÉRUM DE RODET

Le sérum de M. Rodet a été appliqué au traitement de plus de 500 malades dans une série de services hospitaliers, notamment par les professeurs Rémond de Toulouse, Etienne de Nancy, qui ont signalé leurs résultats à l'Académie et à la Société médicale des Hôpitaux de Paris.

Il a encore été employé avec succès dans les cliniques de MM. les professeurs Grasset et Carrieu de Montpellier, à Lyon dans les services hospitaliers de MM. Mollard, Bret, Courmont, Pic, Mouisset, Favre, Froment, Mouriquand, et dans le service de M. le Dr Weil, médecin des Hôpitaux de Paris.

L'influence de la sérothérapie peut se résumer dans la formule suivante : lorsque le sérum est administré assez tôt en l'absence de complications établies, à doses suffisantes et convenablement espacées, dans la grande majorité des cas il prévient les progrès de l'intoxication, atténue les troubles toxiques déjà existants, amorce la défervescence, finalement abrège la durée de la maladie. Pour avoir toute son action le sérum doit être donné avant le onzième jour de la période fébrile.

Dans une assez forte proportion de cas, lorsque le sérum intervient assez tôt l'abaissement de la température est rapide et régulièrement progressif de manière à atteindre l'apyrexie en six à huit jours. Ce type « abortivé », selon l'expression de M. Etienne peut s'observer même après un début très sévère. D'autres fois la défervescence s'attarde à un niveau thermique moyen inférieur à celui du début et généralement alors avec des oscillations diurnes amplifiées.

Plus rarement, après un abaissement plus ou moins marqué la courbe se relève puis se prolonge ; ce type appelé par M. Etienne « type à encoche » se voit surtout dans le cas de traitement tardif (il témoigne à sa manière en faveur du sérum mettant en évidence son action spécifique passagère).

Ce qui frappe peut-être plus encore que les modifications de la courbe thermique, c'est l'influence du sérum sur l'état général : il est habituel de le voir très rapidement amélioré ; les divers troubles d'ordre toxique (prostration, céphalée, délire) s'amendent toujours parallèlement à l'abaissement thermique *et bien souvent cet amendement précède toute baisse notable* de la température : le premier effet du sérum est parfois un bien-être relatif dès les premières heures après la première injection : les jours suivants on observe une véritable euphorie même alors que la température s'attarde, et la maladie évolue avec un minimum de troubles toxiques.

Les recrudescentes et les rechutes ne sont pas

rare : loin de constituer un argument contre le sérum elles plaident plutôt en faveur d'une action spécifique incomplète ou insuffisamment prolongée. Les unes et les autres pourraient sans doute être évitées ou combattues soit par un meilleur réglage, suivant les cas de la posologie, soit par une reprise du traitement.

Résultats obtenus à Lyon. — D'une façon toute récente plus de 100 malades ont été traités par le sérum de Rodet dans deux services spéciaux de Lyon (typhiques civils) et de la banlieue (militaires avec l'autorisation officielle du sous-secrétariat d'Etat). Dans l'un de ces services on a dû, faute d'installation matérielle suffisante, appliquer le traitement sérique exclusif (sans bains).

Dans l'autre hôpital où la balnéation était jusqu'à systématiquement pratiquée, il a été nécessaire à un moment donné de diviser le service en deux sections pendant un certain temps : dans une section était pratiquée le traitement sérique exclusif, tandis que dans l'autre section voisine les malades étaient traités par les bains sans sérum. Les circonstances ont ainsi provoqué un parallèle rigoureux des deux méthodes. La comparaison a été très nettement à l'avantage du sérum, à tel point que le médecin des hôpitaux chargé de ce service, le Dr Bonnamour, applique maintenant le sérum systématiquement à l'exclusion des bains : il considère même que le traitement sérique exclusif donne des résultats meilleurs que s'il est associé aux bains.

D'après l'ensemble des observations recueillies depuis un an dans les hôpitaux de Lyon et de la banlieue (au total plus de 150 cas non compris les observations plus anciennes) l'action spécifique du sérum s'est montrée manifeste, se traduisant soit par la marche de la température, soit par les modifications de l'état général.

Il est très rare chez les malades soumis à la sérothérapie d'observer un plateau fébrile *soutenu et prolongé* comme on en voit souvent avec les autres méthodes de traitement, même avec la balnéation. A ce point de vue la comparaison des deux sections du même service montre une différence frappante dans l'ensemble des courbes.

M. Rodet insiste sur ce fait que pour que le sérum ait tout son effet il faut que l'infection typhoïde soit pure de toute infection surajoutée ; la préexistence de lésions tuberculeuses avancées, une infection simultanée ou secondaire (streptocoque, staphylocoque, bacille diphtérique) restreignent l'efficacité. Dans le cas où le sérum paraît sans action, il faut se méfier des infections mixtes.

Résultats obtenus à Nancy par M. le professeur Etienne. — M. le professeur Etienne a soumis le sérum de Rodet à une épreuve « *extrêmement sévère* » ayant donné des résultats « très intéressants » qu'il a soumis à la Société médicale des Hôpitaux de Paris.

Les malades ont été choisis parmi les plus gravement atteints en éliminant ceux dont l'atteinte paraiss-

sait être seulement de moyenne intensité qui auraient pu paraître un succès thérapeutique facile.

Il a donc appliqué le traitement sérothérapique à un groupe de 22 fièvres typhoïdes éberthiennes, dont 21 cas s'annonçaient comme présentant une gravité supérieure à la moyenne : 14 sont des fièvres typhoïdes de guerre dont 9 appartiennent à des séries tenant des circonstances une malignité extraordinaire ayant donné une mortalité totale de 38 o/o pour un certain régiment d'artillerie et de 55 o/o pour un service hospitalier. Un seul cas bien qu'ayant eu un début brusque peut être considéré comme ayant présenté une gravité initiale plus atténuée.

Aucun de ces malades, sauf un, n'avait été vacciné antérieurement.

Sur ces 22 cas de sérothérapie de la fièvre typhoïde la plupart à début très sévère, appartenant pour beaucoup à des séries extrêmement malignes, les résultats généraux ont été les suivants :

Dans 3 cas l'action a été nulle soit : 13, 5 o/o,

Dans 19 cas au contraire l'action a été évidente soit : 86,5 o/o.

Ces 19 cas se décomposent ainsi :

4 cas, soit 19 o/o à encoche thermique profonde, plus ou moins prolongée, soit avec remontée à un palier abaissé (2 cas), soit avec retour au *statu quo ante* (2 cas).

7 cas, soit 32 o/o à évolution rémittente à grandes oscillations succédant dès le traitement à une évolution primitivement continue.

8 cas, soit 37 o/o à *type abortifé*, avec action *nettement jugulante*.

Soit donc une proportion de 86,5 o/o de résultats thérapeutiques manifestes.

« Quant aux 3 cas mortels, il convient de dire, ajoute M. Etienne, que sur ma série de 200 typhoïdes aucun malade présentant une gravité analogue aux premiers jours de l'infection aucun n'a survécu en dehors de l'intervention de la sérothérapie. »

En aucun cas n'ont été observés d'accidents sérieux dus à la sérothérapie (1). Dans un groupe M. Etienne a observé 4 cas de *formes abortives* après un début très sévère ; ce sont les seuls cas de formes abortives relevées au cours de cette épidémie, exception faite de 1 cas chez un vacciné (2).

« Dans les cas à réaction nette la température s'est abaissée généralement le surlendemain des injections. Quand, à l'abaissement produit par une injection a succédé une réascension, la nouvelle période thermique s'établit avec de grandes rémissions succédant à la précédente période à *plateau tendu* ».

Lorsque le résultat obtenu par une ou deux injections paraissant suffisant le traitement a été interrompu, la température a parfois présenté une série d'ondulations plus ou moins marquées : au contraire

1. Dans 3 cas apparut un érythème sérique au niveau d'une injection.

2. Etienne, *Similitude d'évolution de la fièvre typhoïde sous l'action de la sérothérapie et de la vaccination* (Académie de Médecine, 4 juillet 1916).

une nouvelle injection consolidait et accentuait le résultat thérapeutique.

Dans 3 cas le sérum a été employé en injections intraveineuses ; l'action de chaque injection a été violente avec élévation thermique brusque, réaction générale forte, tendance au collapsus, au délire ; tous ces incidents d'ailleurs passagers, sans que l'action du sérum paraisse plus marquée par ce mode d'administration.

Après les injections intraveineuses assez fortes, M. Etienne a constaté une ascension thermique précédant une forte dépression de la température ; l'élévation thermique précédant la descente a été aussi assez nette après des injections sous-cutanées dans 3 cas ; les tracés de ces cas se rapprochent assez sensiblement de ceux donnés par la vaccinothérapie antityphoïdique entre les mains de M. Castaigne (1).

Dans un cas récent n'appartenant pas à la série mentionnée plus haut, M. Etienne a noté les faits suivants : « avant le sérum état très grave, tuphos, incontinence d'urine, langue de bois ; dès le septième jour congestion pulmonaire ; après le sérum, atténuation d'emblée des accidents généraux absolument manifeste ; transformation de l'état général après la seconde et surtout la troisième injection.

« Chaque injection, conclut M. Etienne, a été généralement suivie dans un délai de vingt-quatre à quarante-huit heures d'un abaissement marqué de la

1. *La vaccinothérapie au début de la fièvre typhoïde* (Paris médical, 17 avril 1915, p. 497).

température. Les résultats sont contrôlés de façon intéressante par l'action négative dans les paratyphoïdes. *Je crois que rien parmi les ressources thérapeutiques actuelles ne peut nous présenter entre le huitième et le dixième jour d'une fièvre typhoïde un résultat aussi encourageant ».*

Résultats obtenus par M. le professeur Rémond de Toulouse. — M. Rémond a appliqué le sérum de Rodet au traitement de 43 cas de fièvre typhoïde parmi lesquels les 27 cas dont nous publions les observations, dues à l'obligeance de M. le professeur Rémond.

En dehors de la sérothérapie le traitement s'est borné à l'emploi de toni-cardiaques; les bains ont été donnés très rarement à cause de la mauvaise distribution de l'eau de la ville et de l'insuffisance numérique du personnel hospitalier: il n'a été noté aucun incident attribuable à l'action du sérum. D'une façon très manifeste la sérothérapie a une action sur la courbe thermique. Dans la plupart des cas la température s'est abaissée dans les quarante-huit heures qui ont suivi la dernière injection, soit par une série d'oscillations d'assez grande amplitude, soit par une descente en lysis.

Quant à l'abaissement produit par une première injection a succédé une réascension, une nouvelle injection a été pratiquée à ce moment-là, ramenant la courbe à un palier inférieur où amorçant la défervescence.

Sur ces 27 cas les résultats généraux sont les suivants : Type abortifé ; 18 cas.

Passage d'un type continu à un type renittent : 2 cas.

Type à encoche thermique avec suite à oscillations : 4 cas.

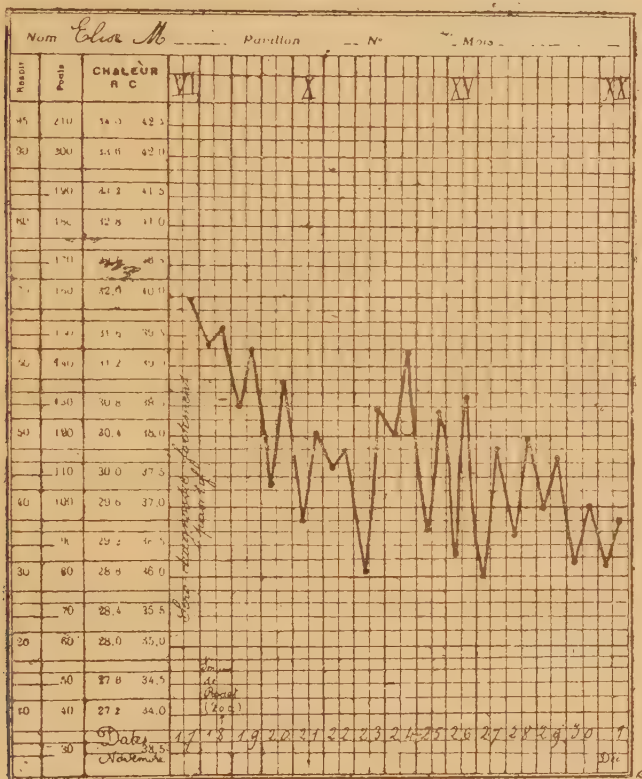
Avec retour au *statu quo ante* : 1 cas (décès).

Avec retour à un palier inférieur : 2 cas.

En tout 26 cas de résultats thérapeutiques très évidents. D'une façon très impressionnante l'amélioration de l'état général a souvent accompagné l'abaissement thermique provoqué par les injections avec diminution de la prostration et de la céphalée et sensation de bien-être éprouvée par le malade. Il n'a été pratiqué d'injection intraveineuse que dans un cas ou au cours d'une recrudescence (obs. XV) : nous ne voyons pas qu'il y ait avantage à employer ce procédé. Le professeur Rémond estime que la durée moyenne des cas traités par le sérum de Rodet représente une économie d'hospitalisation de 30 o/o.

OBSERVATION I

Lucie M..., vingt et ans. Entrée à l'hôpital le 17 novembre 1914. Taches rosées lenticulaires. Pouls : 108. Traces d'albumine.



mine. Température : 39°3 (1). Séro-diagnostic fortement positif.

18 novembre. — Vingt centimètres cubes de sérum de Rodet.

1. Les températures mentionnées dans les observations sont tous jours des températures vespérales.

19 novembre. — La température baisse à 38°2. Pouls : 80.

20 novembre. — Température : 37°2, pouls : 84 : état général très amélioré ; plus d'albumine.

23 novembre. — La température se relève à 39 degrés (bronchite).

30 novembre. — Température : 37 degrés la malade s'alimente.

20 décembre. — La malade sort guérie.

OBSERVATION II

Irma F..., vingt-sept ans. Entrée à l'hôpital le 8 octobre 1914. Sortie le 27 novembre. Quelques taches rosées lenticulaires. Rate, matité. Pouls : 112. Traces d'albumine. Céphalée, vertige. Température : 39°4. *Séro-diagnostic fortement positif.*

9 octobre. — Quinze centimètres cubes de sérum de Rodet.

10 octobre. — Température : 40 degrés.

11 octobre. — Température : 39°5.

Injection de 10 centimètres cubes de sérum Rodet : diarrhée, bronchite.

13 octobre. — Cinq centimètres cubes de sérum de Rodet.

14 octobre. — Bronchite diminue.

16 octobre. — Température 38°8.

19 octobre. — Un dizaine de selles par jour. Bronchite intense.

20 octobre. — Bronchite et diarrhée diminuent.

22 octobre. — Température : 38°6.

24 octobre. — L'état s'améliore notablement. Température : 38 degrés.

OBSERVATION III

Angèle A..., dix-huit ans. Entrée à l'hôpital le 1^{er} octobre 1914. Pouls 110. *Séro-diagnostic positif*. Température: 40 degrés. Etat grave. Stupeur considérable.

3 octobre. — 20 centimètres cubes de sérum. La malade ne répond pas aux questions posées, perd ses urines et refuse l'alimentation.

5 octobre. — Sérum : 15 centimètres cubes.

7 octobre. — Sérum : 10 centimètres cubes.

9 octobre. — La malade parle, sent le besoin d'uriner, prend du lait. Température 38°8.

15 octobre. — L'état s'améliore sensiblement.

1^{er} novembre. — Etat satisfaisant. Température 38°2.

3 novembre. — La malade sort guérie.

OBSERVATION IV

Marthe P..., vingt ans. Entrée à l'hôpital le 19 novembre 1914. Etat typhoïde. Température: 40°2. *Séro-diagnostic faiblement positif*.

23 novembre. — 15 centimètres cubes de sérum.

25 novembre. — 10 centimètres cubes de sérum.

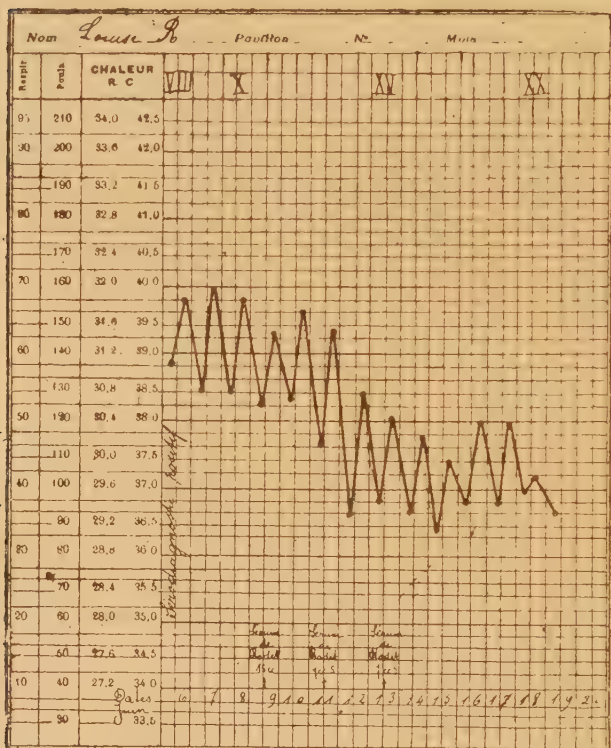
28 novembre. — 5 centimètres cubes de sérum.

1^{er} décembre. — Température : 38 degrés.

7 décembre. — Température : 37°5.

OBSERVATION V

Louise R..., vingt-deux ans. Entrée à l'hôpital le 6 juin 1914.



Taches rosées. Rate matité. Bronchite. *Séro-diagnostic positif*. Température : 39°8.

7 juin. — Température: 40 degrés. Ulcération sur le pilier antérieur droit.

9 juin. — Sérum : 15 centimètres cubes.

10 juin. — Sérum : 7 cmc. 5. Les ulcérations diminuent.

13 juin. — Sérum : 7 cmc. 5.

16 juin. — Température : 38 degrés. La malade se sent mieux.

25 juin. — Etat général excellent, la malade commence à s'alimenter.

1^{er} juillet. — La malade est en pleine convalescence. Sort guérie le 15.

OBSERVATION VI

Maria S..., dix-sept ans. Entrée le 14 avril 1914. Température : 39°2. *Séro-diagnostic positif.*

16 avril. — 20 centimètres cubes de sérum.

21 avril. — Température : 39°8 ; 15 centimètres cubes de sérum.

23 avril. — Température 38°6. Apparition de grandes plaques rouges sur le corps ; disparaissent quelques heures après.

24 avril. — Température : 40 degrés. Les plaques rouges reparaissent et disparaissent encore.

25 avril. — 10 centimètres cubes de sérum.

Du 25 avril au 2 mai, la température présente une série d'oscillations, le matin à 38 degrés, le soir à 39 degrés.

5 mai. — L'état s'améliore, la température descend à 38 degrés.

7 mai. — Température : 37 degrés.

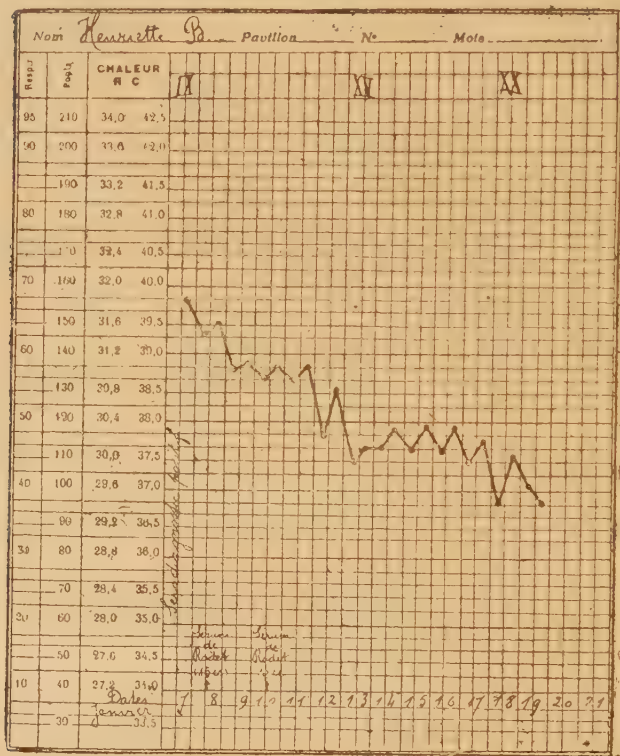
14 mai. — La malade se lève.

Sort guérie le 21 mai.

OBSERVATION VII

Henriette B.... dix-huit ans. Entrée le 7 janvier 1915.

Bronchite. Pouls 110. Séro-diagnostic +. Temp. : 39°8.



8 janvier. — Sérum : 15 centimètres cubes.

9 janvier. — Température : 38°8.

10 janvier. — 10 centimètres cubes de sérum.

12 janvier. — Température : 38°5.

13 janvier. — Température : 37°5.

20 janvier. — La malade s'alimente.

La malade sort guérie le 12 février.

OBSERVATION VIII

Joseph M..., seize ans. Entré le 23 juillet 1914. Rate, matité étendue. *Séro-diagnostic* +. Température : 39°1.

26 juillet. — Sérum : 15 centimètres cubes. Température : 40 degrés.

27 juillet. — Température : 39°5.

28 juillet. — Température : 38 degrés.

30 juillet. — Température : 39 degrés.

31 juillet. — Sérum : 10 centimètres cubes.

2 août. — Température : 38 degrés.

3 août. — Température : 37 degrés.

Le malade sort guéri le 27 août.

OBSERVATION IX

Louise F..., vingt-quatre ans. Entrée le 19 mai 1914. Taches rosées. Matité splénique. Pouls 112. Râles de bronchite. Albumine abondante. *Séro-diagnostic* +. Température : 39°8.

20 mai. — Sérum : 20 centimètres cubes. Un bain froid. Température : 39°6.

22. mai. — Sérum : 10 centimètres cubes.

23 mai. — Un bain froid. Température : 39°4.

24 mai. — Un bain froid. Température : 39°6.

25 mai. — L'albumine diminue. Température : 39°2.

27 mai. — Température : 38°6.

28 mai. — Température : 38°7.

38 mai. — Température : 38°2.

31 mai. — Température : 37°5.

5 juin. — Etat très satisfaisant.

1^{er} juillet. — La malade sort guérie.

OBSERVATION X

Marcel D..., dix-sept ans. Entré le 22 juillet 1914. Matité splénique douloureuse. Pouls 104. Traces d'albumine. Diarrhée abondante. *Séro-diagnostic* +. Température : 41 degrés.

Balnéation. Séro-thérapie de Rodet.

23 juillet. — Sérum : 15 centimètres cubes.

25 juillet. — Température : 39°5.

27 juillet. — Température : 39 degrés.

29 juillet. — On ne donne plus de bains.

Du 1^{er} au 7 août la température descend par oscillations.

8 août. — Température : 36°5.

Le malade sort guéri le 28 août.

OBSERVATION XI

Henri B..., trente-huit ans. Entré le 14 janvier 1915. Diarrhée, matité splénique. Pouls 175, dicrote. Température : 39°8. *Séro-diagnostic* +.

15 janvier. — Sérum : 15 centimètres cubes.

16 janvier. — Température : 38°8.

17 janvier. — Sérum : 18 centimètres cubes.

18 janvier. — Température : 39°5.

19 janvier. — 5 centimètres cubes de sérum.

A partir de ce moment la température baisse graduellement. Le malade sort guéri le 25 février.

OBSERVATION XII

Fernande P..., dix-sept ans. Entrée le 24 novembre 1917. Etat typhoïde. Pouls 110. Hypéresthésie. *Séro-diagnostic* fortement +. Température : 41°2.

26 novembre. — Sérum ; 15 centimètres cubes.

28 novembre. — Sérum ; 10 centimètres cubes. Diarrhée.

30 novembre. — Température : 40°5.

La température descend progressivement pour se maintenir aux environs de 38 degrés, du 5 au 15 décembre.

16 décembre. — La température reste normale. La malade sort le 9 janvier.

OBSERVATION XIII

Marguerite R..., vingt-huit ans. Entrée le 13 avril 1915. Quelques taches rosées. Pouls 105. Albumine. Céphalée. Insomnie. *Sérodiagnostic négatif*. Température : 40°5.

14 avril. — Température : 40°6 ; sérum : 15 centimètres cubes.

16 avril. — Sérum : 10 centimètres cubes ; température : 40 degrés.

18 avril. — Sérum : 5 centimètres cubes.

20 avril. — Température : 38°9.

22 avril. — Température : 38°4.

23 avril. — Température : 39°8 ; sérum : 5 centimètres cubes.

24 avril. — Température : 39°6. *Parotidite double.*

25 avril. — Sérum : 5 centimètres cubes ; température : 39°2.

27 avril. — Pouls incomptable ; température : 40 degrés ;

La malade meurt le 28 avril.

OBSERVATION XIV

Emilie C..., vingt-trois ans. Entrée le 9 mars 1915. Quelques taches rosées. Pouls 120. Céphalée. *Sérodiagnostic* +. Température : 40°7. Enveloppements froids.

11 mars. — Température : 40°8 ; sérum : 15 centimètres cubes.

12 mars. — Température : 40°1.

13 mars. — Sérum : 10 centimètres cubes.

14 mars. — Température : 39°8.

A partir de ce jour la température descend progressivement pour arriver à 37 degrés le 23 mars.

24 mars. — La malade commence à s'alimenter.

Etat général très satisfaisant.

La malade sort guérie le 17 avril.

OBSERVATION XV

Marie D..., dix-sept ans. Entrée le 10 mars 1915. Gargouillement dans la fosse iliaque. Rate tuméfiée. Assourdissement du 1^{er} bruit du cœur. Pouls 110, dicrote. Les urines

contiennent beaucoup d'albumine. *Sérodiagnostic négatif.*

Température : 39°4. Digitale. Enveloppements froids.

14 et 15 mars. — Température : 40°4.

16 mars. — 15 centimètres cubes de sérum.

17 mars. — Température : 40°2.

18 mars. — Température : 39°8 ; sérum : 10 centimètres cubes.

19 mars. — Température : 39°3.

La température descend progressivement jusqu'au 24, puis dessine une nouvelle ascension pour atteindre 39°7 le 26 mars. Ce jour-là on pratique 5 centimètres cubes de sérum intraveineux. La température redescend de nouveau et se maintient aux environs de 38 degrés.

1^{er} avril. — La température remonte à 38°5. Nouvelle injection intraveineuse de 5 centimètre cubes de sérum. La température descend progressivement pour atteindre les environs de 37 degrés le 4 avril.

La malade sort guérie le 27 avril.

OBSERVATION XVI

Georgine R..., quarante ans. Entrée le 14 février 1915. Taches rosées. Gargouillement dans les fosses iliaques. Rate perceptible. Cœur : rythme fœtal. Température : 40°2. *Sérodiagnostic +*. Digitale. Enveloppements froids.

16 février. — Température : 40°2 ; sérum : 15 centimètres cubes.

17 février. — Température : 39°5.

18 février. — Sérum : dix centimètres cubes.

19 février. — Température: 39 degrés; sérum: 5 centimètres cubes.

20 février. — Température: 38°4.

21 février. — Température: 38°2.

22 février. — Température: 37°6. Hémorragies intestinales.

25 février. — La température se maintient aux environs de 37 degrés. Les hémorragies intestinales disparaissent. L'état général devient satisfaisant. La malade sort guérie le 26 avril.

OBSERVATION XVII

Louise L..., dix-sept ans. Entrée le 24 décembre 1914. Rate très hypertrophiée. Epistaxis. Bronchite. Albumine. Vertiges. Délire. Pouls 120, dicrote. Température à l'entrée: 41°1. *Sérodiagnostic positif*.—Digitale.

25 décembre. — Sérum: 15 centimètres cubes. Un bain.

26 décembre. — Température: 39 degrés.

28 décembre. — Sérum: 10 centimètres cubes.

29 décembre. — Température: 38°8.

30 décembre. — Sérum: 5 centimètres cubes.

1^{er} janvier. — Température: 38°2.

A partir du 3 janvier la température se relève et atteint 40°8.

8 janvier. — On pratique 10 centimètres cubes de sérum ce jour-là.

9 et 10 janvier. — La température redescend aux environs de 39 degrés.

11 janvier. — Sérum: 5 centimètres cubes.

La température descend par une série d'oscillations pour atteindre l'apyrexie le 19 janvier.

22 janvier. — La malade commence à s'alimenter. Elle sort guérie le 8 février.

OBSERVATION XVIII

Maurice H..., vingt-huit ans. Fièvre typhoïde classique. Température le troisième jour de la maladie : 40 degrés. *Sérodiagnostic* +. Balnéation.

11 mars. — Sérum : 15 centimètres cubes.

13 mars. — Sérum : 10 centimètres cubes.

15 mars. — Sérum : 5 centimètres cubes.

Dès le surlendemain de la première injection la température décroît pour arriver à l'apyrexie complète le 20 mars.

OBSERVATION XIX

Lucie B..., vingt ans. Entrée le 20 mai 1915. Fièvre typhoïde classique. Matité splénique. Pouls 110. Température : 39° 9. *Sérodiagnostic* négatif.

22 mai. — Sérum : 15 centimètres cubes.

23 mai. — Température : 38° 9.

24 mai. — Température : 39° 2. Sérum : 10 centimètres cubes.

26 mai. — Sérum : 5 centimètres cubes.

Dès le lendemain de la dernière injection la courbe ther-

mique suit une marche régulièrement descendante. La malade entre en convalescence le 3 juin.

OBSERVATION XX

Maurice B..., quarante-huit ans. Fièvre typhoïde classique. Température au troisième jour : 40 degrés. *Sérodiagnostic* +. Un bain froid toutes les quatre heures.

13 avril. — Sérum : 15 centimètres cubes.

16 avril. — Sérum : 10 centimètres cubes.

17 avril. — Sérum : 5 centimètres cubes.

La température suit une courbe graduellement descendante et le malade entre en convalescence le 24 avril.

OBSERVATION XXI

Camille M..., huit ans. Entré le 24 octobre 1914. Fièvre typhoïde classique. *Sérodiagnostic* +. Température à l'entrée : 39° 8.

Une seule injection de 10 centimètres cubes de sérum faite le dixième jour de la maladie.

La température suit une courbe régulièrement descendante et le malade entre en convalescence le 24 novembre 1914.

OBSERVATION XXII

Arthur M..., sept ans. Fièvre typhoïde classique. Température le cinquième jour : 40° 2. *Sérodiagnostic négatif*.

Bains. Sérothérapie de Rodet.

23 décembre. — Sérum : 10 centimètres cubes.

25 décembre. — Sérum : 5 centimètres cubes.

27 décembre. — Sérum : 5 centimètres cubes.

Le lendemain de la dernière injection la température commence à baisser. Trois jours après elle remonte le malade étant constipé, on donne de l'huile de ricin au petit malade et dès le lendemain la température suit une marche régulièrement descendante pour arriver à l'apyrexie le 7 janvier 1915.

OBSERVATION XXIII

X..., dix-sept ans. Début de la maladie : 25 novembre 1914. Fièvre typhoïde classique. Température le quatrième jour 39°9. *Sérodiagnostic* +. Bains.

6 décembre. — Sérum : 20 centimètres cubes.

8 décembre. — Sérum : 15 centimètres cubes.

10 décembre. — Sérum : 10 centimètres cubes.

Dès le lendemain de la dernière injection la température suit une marche régulièrement descendante pour arriver à l'apyrexie complète le 19 décembre 1914 début de la convalescence.

OBSERVATION XXIV

R..., dix-sept ans. Début de la maladie 28 janvier 1915. Fièvre typhoïde classique. *Sérodiagnostic* +.

Bains. Température le huitième jour : 40 degrés,

4 février. — Sérum : 15 centimètres cubes.

6 février. — Sérum : 10 centimètres cubes.

8 février. — Sérum : 5 centimètres cubes.

Dès le surlendemain de la dernière injection la température suit une courbe régulière décroissante pour arriver à l'apyrexie complète le 21 février.

OBSERVATION XXV

Mme D..., trente ans. Début de la maladie : 15 février 1915. Fièvre typhoïde classique. Température le cinquième jour 39°8. *Sérodiagnostic* +. Bains.

19 février. — Sérum : 15 centimètres cubes.

21 février. — Sérum : 10 centimètres cubes.

23 février. — Sérum : 5 centimètres cubes.

Dès le lendemain de la troisième injection la température suit une courbe régulièrement descendante pour arriver à l'apyrexie complète le 27 février 1915.

OBSERVATION XXVI

Irma F..., vingt-huit ans, entrée à l'hôpital le 10 août 1916. Etat typhoïde très prononcé : prostration intense, délire, albumine dans les urines. *Sérodiagnostic positif*.

Température à l'entrée : 40°8.

11 août. — Température : 40°8.

12 août. — Injection de 15 centimètres cubes de sérum.

14 août. — Température 40°4. La température se maintient aux environs de 40 degrés les jours suivants.

16 août. — Injection de 10 centimètres cubes de sérum.

17 août. — La prostration diminue.

18 août. — Injection de 5 centimètres cubes de sérum.

19 août. — La température tombe à 39 degrés et descend progressivement par une série d'oscillations atteignant 37°5 le matin et se relevant le soir aux environs de 39 degrés.

27 août. — La température se relève à 40 degrés, ce jour-là apparaissent : une éruption sérique et de l'arthralgie.

27 août. — L'éruption disparaît.

28 août. — Injection de 5 centimètres cubes de sérum.

29 août. — L'arthralgie diminue et disparaît les jours suivants.

30 août. — La température tombe à 38 degrés et descend en lysis pour atteindre l'apyrexie le 9 septembre. Le 10 septembre la malade s'alimente et entre en convalescence. Il n'a pas été donné de bains.

OBSERVATION XXVII

Adèle P..., trente-cinq ans. Entrée le 7 septembre 1916. Température à l'entrée : 40°2. Etat typhoïde très prononcé. Quelques taches rosées, diarrhée abondante, pouls 118. Bronchite.

8 septembre. — Température : 41°1 ; sérum : 20 centimètres cubes.

9 septembre. — Température : 40°9,

10 septembre. — Température : 40°6. La prostration diminue.

12 septembre. — Température : 40°2 ; sérum : 10 centimètres cubes.

14 septembre. — Température : 39°8.

La malade se sent mieux. Pouls 70. Diarrhée et bronchite diminuent. L'état général s'améliore d'une manière manifeste.

Du 17 au 30 la température se maintient à un palier inférieur avec grandes oscillations, atteignant les environs de 37 degrés le matin et de 39 degrés le soir. Du 1^{er} au 7 octobre, la température descend en lysis pour atteindre l'apyrexie complète le 7 octobre. Il n'a pas été donné de bains.

CONCLUSIONS

Par l'étude que nous venons de faire nous croyons pouvoir affirmer les points suivants :

I. La sérothérapie de Rodet a une action évidente sur l'évolution typhoïde ; son action est plus radicale et plus complète que tout autre agent thérapeutique employé jusqu'à ce jour.

- Ses effets se manifestent :

α) Sur la courbe thermique qu'elle abaisse quelquefois dès le lendemain de la première injection ; plus habituellement trente-six ou quarante-huit heures après ; parfois la chute de la température est retardée jusqu'à la deuxième, plus rarement la troisième injection ; elle amorce la défervescence qui se poursuit alors suivant des types divers.

β) Sur les phénomènes généraux plus particulièrement sur ceux qui traduisent l'imprégnation toxique du système nerveux (prostration, céphalée, délire, asthénie cardiaque) ; il n'est pas rare de voir un état d'euphorie succéder à un état typhoïde marqué.

II. Le sérum ne provoque pas une perturbation rapide et passagère, du genre de ce que peut donner un médicament antipyrétique, mais il exerce une

action foncière qui consiste à raccourcir le type fébrile, à hâter et régulariser la défervescence ; en définitive il atténue la sévérité des cas et abrège la maladie.

III. Pour avoir toute son efficacité il faut que l'infection typhoïde soit pure de toute infection surajoutée.

IV. La sérothérapie doit être précoce (avant le dixième jour ou mieux dans le premier septenaire) ; plus tard les effets utiles sont loin d'être nuls, mais ils sont inconstants et moins accentués.

V. Le sérum Rodet est spécifique, sa spécificité est soulignée pas son inefficacité dans les paratyphoïdes ; sa valeur thérapeutique est sans relations avec son pouvoir agglutinatif.

En résumé j'estime que la sérothérapie antityphique a fait ses preuves : Les nombreux résultats obtenus attestent qu'il est temps que la thérapeutique de la fièvre typhoïde bénéficie des précieuses ressources de la médication spécifique.

Vu : le Président de la thèse

CHAUFFARD

Vu le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

- Laggriffoul.* — Sérothérapie de la fièvre typhoïde. Thèse de Montpellier 1900.
- Rodet.* — Serie de notes publiées depuis 1905 (Annales de la Société de Biologie).
- Rodet.* — Sérothérapie de la fièvre typhoïde. Résultats cliniques (Annales de l'Acad., des Sciences, 14 mars 1910).
- Soixante-quinze cas de traitement précoce (Congrès français de Médecine interne, octobre 1910. Presse médicale, décembre 1910).
 - Sérothérapie de la fièvre typhoïde (Lyon, médical, 5 et 12 mars 1911).
 - Sérothérapie antityphique (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 20 décembre 1912. Province médicale, 25 janvier 1913).
 - Théorie et pratique de la sérothérapie antityphique : état actuel de la question (Montpellier médical, 1913. Province médicale, 1913).
 - Sérothérapie de la fièvre typhoïde (Gazette des Hôpitaux, 6 janvier 1914).
- Rodet.* — Sérothérapie antityphoïdique (Bulletin de l'Académie de Médecine. Séance du 25 juillet 1916).
- Bulletin de l'Académie de Médecine. Séance du 8 août 1916.
- Netter.* — Sur la demande d'une autorisation pour la fabrication et le débit du sérum antityphique du Dr Rodet (Bulletin de l'Académie de Médecine. Séance du 27 mars 1917).

- Chantemesse.* — Cinq cas de sérothérapie antityphoïde (Presse médicale, 24 février 1906).
- Sérothérapie de la f. t. (Bulletin médical, 28 septembre 1909).
- Kraus et Stenitzer.* — Zur Frage der ätiologischen Sérothérapie des typhus abdominales (Wiener Klinische Wochenschrift, t. XXII, 14 octobre 1909).
- Fank.* — La Sérothérapie de la fièvre typhoïde (Congrès de Bruxelles, 1896).
- Nové, Josserand.* — Deux observations de fièvre typhoïde traitée par des auto-vaccins (J. de Physiol. et de Pathol. gén. Paris 1914-1915, XVI, 1076-1079).
- Petzetakis.* — La vaccinothérapie de la diathénenterie par les injections intra-veineuses de vaccin antityphique (Paris médical, 1916, XVIII).
- Etienne.* — Similitude d'évolution de la fièvre typhoïde sous l'action de la sérothérapie et de la vaccination (Gazette médicale de Paris, 1916, LXXXVII).
- Delille (Armand), Paisseau et Lemoine.* — Rôle de la vaccination antityphoïdique et antiparatyphoïdique dans la disparition presque complète des affections typhoïdes et paratyphoïdes à l'armée d'Orient (Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1917).
- Courmont.* — Essais de traitement de la fièvre typhoïde par des lavements de cultures de bacilles d'Eberth tués par la chaleur (Bull. et Mém. Soc. de méd. des Hôp. de Paris, 1912-1913 s. XXXIII. Revue de médecine et de Chirurgie. Paris, 1912, XXIII).
- Vincent.* — Sur l'immunisation active de l'homme contre la fièvre typhoïde (Compte rendu Académie des Sciences. Paris 1912-480).
- Goodall. (W.).* — A short account of twenty Six cases treated at the eastern fever hospital with antityphoïde serum (Proceedings of the royal Society of medicine, t. II, n° 8, 25 mai 1909).
- Montefuscu.* — Anal. in Bulletin de l'Institut Pasteur, 1908, n° 20.

Andriescu et Ciuca. — De l'action du sérum de Besredka sur l'évolution de la fièvre typhoïde (Annales de l'Institut Pasteur, février 1913).

Etienne. — La fièvre typhoïde dans la population ouvrière de Nancy au cours des dernières années du XIX^e siècle (Revue médicale de l'Est, 1^{er} décembre 1906).

Castaigne. — La vaccinothérapie au début de la fièvre typhoïde (Paris médical, 17 avril 1915).

Méry (H.). — La Vaccinothérapie antityphoïdique (Paris médical, 17 avril 1915).

Netter. — La vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 28 nov. 1913).

Hale et Hartman. — The dangers of intravenous injections of antityphoid vaccine (Unit. states. trav. M. Bull. Washington, 1918, XII).

Bourges (H.), Lancelin et Joly. — Infections à aspect clinique typhoïde réalisées par la présence constante d'un micrococoque dans le sang (Compte rendu de la Société de Biologie. Paris, 17 décembre 1915).

Sartary, Lasseur et Spillmann. — Sur un diplocoque existant dans le sang des malades suspects de f. typh. (Compte rendu de la Société de Biologie. Paris, 28 mai 1915).

Etienne. — Sérothérapie de la fièvre typhoïde par le sérum de Rodet (Bulletins et mémoires de la Société méd. des Hôp. de Paris. Séance du 23 avril 1915).

